

Sábado, 19 de junio (15:30-17:00 h)

**GENÉTICA Y DISMORFOLOGÍA,
NEONATOLOGÍA Y HEMATOLOGÍA**

**SALA PARÍS
675**

15:30 h

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD DE
FABRY EN NIÑOS. RESULTADOS DEL REGISTRO
EUROPEO "FABRY OUTCOME SURVEY"**

Guillem Pintos Morell, Agustí Rodríguez-Palmero, J. A. León,
E. Maya, Julia García-Consuegra Molina, A. García de Lorenzo,
U. Ramaswami, R. Parini, C. Whybra, M. Beck

Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona), Hospital Universitario
Virgen del Rocío, Sevilla y Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Antecedentes y objetivos: La enfermedad de Fabry es una enfermedad de acúmulo lisosomal secundaria al déficit de α -galactosidasa A, que se hereda ligada al cromosoma X. El objetivo de este estudio es determinar la edad y forma de presentación en pacientes por debajo de 18 años.

Métodos: Valoración de los datos obtenidos del registro europeo "Fabry Outcome Survey" (FOS), hasta enero de 2004.

Resultados: Se recogen 74 pacientes con edad inferior a 18 años. La distribución por sexo es de 1:1 (38 M/36H). En el 46% de los niños el diagnóstico se realizó antes de los 10 años; sin embargo, en el 84% de los casos, las crisis de dolor se presentaron antes de los 10 años. Se aprecia, pues, un importante decalaje entre la edad de inicio de los síntomas y la edad en que se realiza el diagnóstico. El número de órganos afectados, desde los 2 a los 18 años, aumenta progresivamente, desde 1 a 11 órganos. Globalmente, el dolor y la afectación gastrointestinal (GI) son las manifestaciones dominantes. En los niños de < 10 años (n = 22), la afectación principal fue la neurológica (45%), seguida de la GI, auditiva, cardíaca y cutánea. En los pacientes de > 10 años (n = 52), la afectación neurológica se presentó en el 63% de los casos, seguida de la ocular, GI, dermatológica, auditiva y cardíaca. La afectación renal se presentó en el 14 y 19% de los casos, respectivamente. Desde el punto de vista antropométrico, no parece existir una afectación significativa del crecimiento.

Conclusiones: La falta de conocimiento del inicio precoz de las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Fabry, continúa siendo la causa de un importante retraso diagnóstico. El dolor neuropático y la afectación gastrointestinal son las manifestaciones clínicas predominantes en la edad pediátrica.

ca. Destacamos la importancia del registro FOS para determinar las formas de presentación precoz de la enfermedad de Fabry, y su progresión.

676

15:40 h

**ESTUDIOS MOLECULARES EN PACIENTES CON
SÍNDROMES DE SOTOS**

Pablo D. Lapunzina Badía, Alicia Delicado Navarro,
Luis Magano, Dolores Arjona, M^a Ángeles Mori, Cynthia Amiñoso,
M^a Luisa de Torres, M^a del Carmen Roche, Ricardo Gracia,
Isidora Lopez Pajares

Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Introducción: El Síndrome de Sotos (SSo) es una patología de origen genético que se caracteriza por presentar al menos dos de los tres parámetros antropométricos clásicos (peso, talla, perímetro cefálico) por encima del percentil 95 o +2 desviaciones estándar por encima de la media para edad y sexo. Los pacientes con SSo presentan mayor riesgo de mental y una frecuencia mayor de tumores en la edad infantil o la adolescencia temprana que en la población general.

Pacientes, material y métodos: El Registro de Síndromes de Sobrecrecimiento recientemente iniciado en el Hospital Universitario La Paz contabiliza actualmente 120 individuos con Síndromes de Sobrecrecimiento. Entre estos, 29 pacientes tienen diagnóstico clínico de SSo. Se han realizado estudios moleculares de la región crítica del SSo (5q35) a través de 4 microsatélites polimórficos (2 intragénicos y 2 extragénicos) cercanos o dentro del gen NSD1 en 15 pacientes y estudios moleculares de la región codificante (23 exones) del gen NSD1 en 11 pacientes con diagnóstico clínico de SSo.

Resultados: Se ha hallado microdelección en un paciente y mutaciones intragénicas en los 11 pacientes con SSo. La microdelección convella a una haploinsuficiencia del gen y genes vecinos de la región 5q35. Las mutaciones intragénicas halladas son inserción de T, inserción-delección de secuencias pequeñas (4-12 pares de bases), mutaciones tipo missense (cambio de aminoácidos) y mutaciones tipo nonsense (stop). Las mutaciones están distribuidas a lo largo del gen con una frecuencia mayor de alteraciones en exón 5 del mismo.

Conclusiones: Los estudios moleculares en SSo confirmaron el diagnóstico clínico presuntivo en más del 80% de los casos y son de utilidad para el seguimiento de los pacientes y el asesoramiento de la familia. Similarmenete a otros estudios europeos, las mutaciones puntuales son mas frecuentes que

las microdeleciones cromosómicas. A la vez, en adultos jóvenes, permiten la posibilidad de realizar diagnóstico prenatal para la descendencia.

677 15:50 h MONOSOMÍA 1p36: SÍNDROME DE MICRODELECIÓN FRECUENTE

M. Concepción Rex Nicolás, M. Juliana Ballesta Martínez, Encarnación Guillén Navarro, Juan Antonio Bafalliu, Isabel López Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

Introducción: La monosomía 1p36 es el síndrome de deleción terminal más frecuente, estimándose su prevalencia en 1/5000 recién nacidos. Es un síndrome de deleción de genes contiguos clínicamente bien caracterizado, que incluye anomalías congénitas múltiples y retraso mental. Se presentan tres casos clínicos diagnosticados en diferentes etapas de la vida: prenatal, neonatal y adolescencia.

Casos clínicos: *Caso 1:* Feto de 22 semanas de gestación, segundo hijo de una pareja sana y no consanguínea, con hallazgos ecográficos de: CIR, malformaciones craneoencefálicas, hipomotilidad, cardiopatía compleja y polihidramnios. Cariotipo: 46,XX, del (1) (p36.3). ish (tel 1p-). Cariotipo y FISH en los padres normal. La gestación se interrumpió voluntariamente, sin estudio anatomopatológico del feto. *Caso 2:* Recién nacida, primera hija de padres jóvenes y no consanguíneos, con los hallazgos al nacimiento de: dismorfia facial (raiz nasal ancha, narinas antevertidas, filtrum corto, labios finos y boca en V invertida, orejas displásicas y de implantación baja.), soplo sistólico secundario a CIV muscular y cadera derecha inestable. Cariotipo: 46,XX, del(1) (p36.3). ish (tel 1p-). Cariotipo y FISH en los padres normal. Evolución: retraso psicomotor y anomalías oculares. *Caso 3:* Adolescente de dieciocho años remitida por anomalías congénitas múltiples, retraso mental, obesidad y epilepsia. Cariotipo: 46,XX. ish del(1 pter) (tel 1p-). Cariotipo y FISH en los padres normal.

Discusión: 1) La monosomía 1p36, a pesar de ser considerada uno de los síndromes de microdeleción más frecuente, es difícil de detectar en estudios citogenéticos rutinarios. El clínico debe por tanto estar familiarizado con su fenotipo característico, para solicitar FISH con sondas subteloméricas 1p en caso de sospecha. 2) Es conveniente el seguimiento multidisciplinario y a largo plazo de estos pacientes, debido a que se han descrito anomalías endocrinológicas, oftalmológicas, auditivas, cardiovasculares y neurológicas en su evolución.

678 16:00 h CRANEOSINOSTOSIS: ESTUDIOS MOLECULARES E IMPORTANCIA DEL FENOTIPO

Feliciano J. Ramos Fuentes, Inés Bueno Martínez, M^a Josefá López Moreno, África Jiménez Vidal, Karen Gripp, José Luis Olivares López, Catherine Stolle Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, DuPont Hospital, Wilmington (Estados Unidos) y Children's Hospital of Philadelphia, Estados Unidos.

La craneosinostosis es la fusión prematura de una o más suturas craneales antes de la finalización del desarrollo del cerebro. Su incidencia es de aproximadamente 1/2000 recién naci-

dos, siendo más frecuentes las formas simples o aisladas (una sola sutura afectada). Cuando se asocian a malformaciones en otras estructuras, constituyen las llamadas craneosinostosis complejas o sindrómicas. Los avances en el estudio molecular de las craneosinostosis han logrado identificar mutaciones en diferentes genes en ambos grupos, siendo los más frecuentemente involucrados el *FGFR2*, *TWIST*, *FGFR3* y *FGFR1*.

Presentamos el estudio clínico y molecular de 5 pacientes y sus familias afectados de diferentes formas de craneosinostosis y en las que se realizaron estudios moleculares para aclarar su origen genético. En la Tabla inferior se incluyen los hallazgos clínicos más significativos en el probando y los familiares afectados, tipo de transmisión y los resultados del estudio molecular en cada familia.

Caso	Sutura afectada	Tipo	Familiares afectados (n°)	Herencia	Etiología	Gen mutado
1	Coronal	Compleja	Sí (2)	AD	S. Muenke	FGFR3
2	Coronal/ lambdoidea	Simple	Sí (5)	AD	Plagiocefalia	(?)
3	Coronal/ lambdoidea	Simple	Sí (8)	AD	Plagiocefalia	(?)
4	Coronal	Simple	Sí (3)	AD	S. Muenke	FGFR3
5	Coronal	Compleja	Sí (5)	AD	S. Saethre-Chotzen	TWIST

Con esta presentación queremos resaltar la importancia de la caracterización fenotípica de los pacientes con craneosinostosis, lo que posibilita orientar el diagnóstico etiológico. El estudio molecular permitirá confirmar o excluir el diagnóstico dado el grado de solapamiento entre estas entidades. La identificación etiológica establece las bases de un adecuado asesoramiento genético a la familia.

679 16:10 h EVOLUCIÓN DE DEDOS ENFERMOS HURLER, EN TRATAMIENTO CON ENZIMA RECOMBINANTE HUMANA ALFA-L-IDURONIDASA

Olaia Sardón Prado, Nere Arostegi Kareaga, Carmen García Prados, Esperanza Pérez Ruiz, Ángeles M. Ruiz Benito Hospital Donostia, San Sebastián (Guipúzcoa).

Introducción: La enfermedad de Hurler (EH), consecuencia de un déficit hereditario de la enzima alfa-L-Iduronidasa, origina un acúmulo lisosomal de glicosaminoglicanos (G.A.G.) y un aumento de su eliminación urinaria.

Objetivos: Valoración de la respuesta al tratamiento enzimático sustitutivo (100 u/kg/dosis/semanal i.v.) de dos casos de EH, iniciado a los 4,8 años y 16 meses de vida, durante 52 y 26 semanas, respectivamente.

Observación clínica: *Caso 1:* Remitido a los 7 meses, por fenotipo Hurler, opacidades corneales y displasia ósea. Excreción urinaria G.A.G. 180 mg/mmol/creat. Actividad L-iduronidasa leucocitaria: ausente. Estudio mutaciones: W402X. Evolución: Progresivo deterioro físico, rinorrea permanente, hipertrófia adenoidea y amigdalara (adenoidectomía, uvuloplastia). Traqueotomizado a los 4,8 años. Precisa oxigenoterapia domiciliaria intermitente permanente (SAHS). Hepatoesplenomegalia 6 cm. Miocardiopatía incipiente. Incapacitado para la deambulacion desde los 4 años. Síndrome Tunnel carpiano. Sordera conducción. Retraso neurológico. Inicio de

tratamiento con Alduracyme a los 4,8 años. Tras 52 semanas de tratamiento, requiere menor aspiración traqueal, oxigenoterapia nocturna ocasional. Desaparición hepatoesplenomegalia (a los 4 meses). Mayor movilidad EEII (anda en triciclo). Se mantiene en bipedestación. Desaparición síndrome Tunel carpiano. Disminución G.A.G. orina (50 mg/mmol/creat.). No cambios: miocardiopatía, displasia ósea, opacidades corneales, sordera, dismorfia y estado neurológico. *Caso 2:* Remitido a los 14 meses por facies tosca, opacidades corneales y fenotipo Hurler. No hepatoesplenomegalia. Exámenes interres: Potenciales evocados auditivos, ECG, Ecocardiografía cardíaca y exámen neurológico: normales. Displasia ósea. Eliminación urinaria G.A.G. 155mg/mmol/ creat. Actividad Liduronidasa leucocitaria: 3.26 mmol/m/gr.prot. Pendiente mutaciones. Inicio de tratamiento con Alduracyme a los 16 meses. Tras 26 semanas tratamiento, presenta exploración similar a la del diagnóstico. Deambulación a los 18 meses.

Comentarios: 1) El tratamiento sustitutivo con enzima recombinante humana, ha resultado ser efectivo, 2) No reacciones secundarias relacionadas con el tratamiento.

680 16:20 h INESTABILIDAD GENÉTICA EN MUESTRAS DE CORDÓN EN FUNCIÓN DEL HÁBITO FUMADOR. ANÁLISIS MEDIANTE ENSAYO DE MICRONÚCLEOS

Marta Zalacaín Díez, Luis Sierrasesúmaga Ariznavarreta, Carlos Larrañaga, Valentín Alzina de Aguilar, Ana Patiño García
Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona (Navarra) y Hospital Virgen del Camino, Pamplona (Navarra).

Antecedentes: Los micronúcleos (MN) son cuerpos citoplásmicos que engloban material genético y su número por encima del nivel basal es reflejo de la inestabilidad genética de la muestra. El recuento de MN en células binucleadas es un ensayo de mutagénesis que permite evaluar el daño celular inducido por diversos genotóxicos o marcador de riesgo de desarrollar ciertos tumores.

Objetivo: Medir el efecto de los metabolitos tóxicos del tabaco en muestras de sangre fetal de niños nacidos de madres fumadoras y no fumadoras durante el período gestacional.

Métodos: Se han incluido 110 participantes de las que se disponía de consentimiento informado, cuestionario materno y paterno sobre los antecedentes patológicos, incidencias del embarazo y exposición laboral, familiar o hábito fumador activo y pasivo. Se determinó la presencia de cotinina en orina mediante radioinmunoensayo como control de calidad del estudio. Se obtuvieron cultivos del linfocitos de los 110 cordones de los que se obtuvieron células binucleadas por tratamiento con citocalasina B y se obtuvo el índice de MN (nº MN en 1.000 células binucleadas por preparación y por duplicado).

Resultados: La distribución de muestras en función del hábito fumador y la media de MN se presenta en la siguiente tabla:

Tipo de hábito	N	Media MN (*E.T.M.)
Fumadoras	27	5,167 (5,995)
Ex fumadoras	33	3,927 (4,433)
No fumadoras	50	4,150 (4,694)
Total	110	

*E.T.M. Error típico de la media

El índice de MN de los cordones del grupo de mujeres que fuman activamente (5,17) es estadísticamente superior al de aquellas que no lo hacen (4,06) ($p = 0,028$, U Mann-Whitney).

Conclusiones: Las muestras de sangre fetal correspondientes al grupo de madres fumadoras presentan una inestabilidad genética estadísticamente incrementada y el ensayo de MN es una técnica útil y novedosa que permite detectar dicha inestabilidad.

681 16:30 h DISTRESS RESPIRATORIO NEONATAL: DELIMITACIÓN DE LA CAUSA GENÉTICA POR DÉFICIT DE PROTEÍNA B DEL SURFACTANTE PULMONAR

Milagros González Rivera, José Luis Jiménez Fuentes, A. Martínez Colom, Alicia de Ureta Huertos, Manuel Sánchez Luna, A. Valls, M. Concepción Céspedes Domínguez, Adelina Pellicer Martínez, M. Ángeles Muñoz Fernández

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid y Hospital Virgen de la Salud, Toledo.

Antecedentes: Es en 1993 cuando Nogee describe en un neonato a término con Proteínosis Alveolar Pulmonar Congénita (PAP) la ausencia de la proteína B (SP-B) del surfactante pulmonar, diferenciando así el primer caso de causa genética. La mutación encontrada, 121ins2, es publicada en 1994. Desde entonces se han recogido más de 30 mutaciones en el gen de SP-B con distinta penetrancia. Tredano y cols. (2003) realizaron un análisis de 40 neonatos afectados de distress respiratorio (DR) no filiado en relación con las mutaciones de SP-B. En esta serie se sugiere tres entidades nosológicas: (i) déficit de SP-B completo o incompleto, asociado con las mutaciones descritas; (ii) PAP, caracterizado por un cuadro radiológico y anatomopatológico característico y (iii) DR no filiado.

Objetivos: Presentar la casuística de DR neonatal de diagnóstico no filiado y de inicio en las primeras horas de vida y remitido para estudio genético.

Métodos: Se recibieron un total de 5 solicitudes de estudio en el período 2002-2003. Sobre muestras de sangre total, se realizó extracción de ADN, amplificación del gen SPB (AF 400074) mediante oligonucleótidos validados (Nogee LM, 2000) y secuenciación (AbiPrism 3100 Applied Biosystems). Las secuencias fueron alineadas frente a la consenso (gi15021770). Se investigaron todas las mutaciones publicadas, así como otros polimorfismos.

Resultados: Todos los casos estudiados fueron neonatos a término que en las primeras 12 horas de vida presentaron DR con requisitos de ventilación mecánica o ECMO. Presentaron radiología compatible con la sospecha diagnóstica. Tres de los casos estudiados fallecieron. El análisis genético de los neonatos y sus padres fue positivo en un solo caso que presentó la mutación 121ins2 en homocigocia (primer caso documentado en España). El resto de los estudios no presentaron ninguna de las mutaciones descritas ni diferencias frente a la secuencia consenso de SP-B.

Conclusiones: El déficit de SP-B congénito es una causa a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial del DR no filiado. De los estudios solicitados, un caso presentó la mutación 121ins2 como causa específica de esta patología. El diagnós-

tico molecular permitiría documentar la propuesta de trasplante pulmonar como tratamiento y el consejo genético en la familia portadora.

682 16:40 h UN INCREMENTO DE PROGESTERONA INHIBE LA PRODUCCIÓN DE TNF, DISMINUYENDO LA TRANSMISIÓN DEL VIH DE LA MADRE AL RECIÉN NACIDO: UN POSIBLE NUEVO MECANISMO DE TRANSMISIÓN

Laura Díaz Muñoz, M. Ángeles Muñoz Fernández
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Antecedentes y objetivos: La transmisión materno-fetal del VIH es un gran problema de salud mundial, sobre todo en países en vías de desarrollo. En ausencia de tratamiento antirretroviral, el riesgo de transmisión se estima que es de un 10-39%, del cual un 30% ocurre *in utero*. En este caso, el virus puede atravesar la barrera placentaria, de la sangre materna a la fetal. El trofoblasto placentario está en contacto directo con la sangre materna y, puede ser buen candidato de ser infectado por el VIH.

Material y métodos: Se utilizaron cultivos primarios de citotrofoblastos purificados procedente de placentas, y dos líneas trofoblásticas establecidas, JAR y JEG-3. Realizamos ensayos de infección con distintos aislados virales procedentes de las madres y caracterizados en el laboratorio. Realizamos estudios de expresión de receptores/correceptores virales, mediante citometría de flujo y RT-PCR. Estudiamos el efecto de la progesterona (P4) y TNF en la transmisión del virus. Finalmente, hicimos estudios a nivel molecular transfectando las células con distintos plásmidos que contenían: TNF, factor de transcripción NFκB y regiones LTR del VIH. Resultados: La transmisión transplacentaria del VIH resulta de una compleja interconexión de distintos factores, siendo la adhesión de los linfocitos infectados por el VIH con el trofoblasto placentario la principal vía de transmisión del VIH. La P4 disminuye la expresión del correceptor CXCR4 en linfocitos T, no inhibiendo de manera significativa la expresión en el trofoblasto de este correceptor. P4 estimula la transcripción del factor nuclear NF-κB no inhibiendo la transcripción basal del LTR viral. El tratamiento con P4 de células trofoblásticas inhiben la síntesis del TNF inducida por la infección del VIH. En concordancia, la transfección con el plásmido TNF-luc, del trofoblasto tratado con P4 produce una inhibición de la transcripción del TNF.

Conclusiones: En la infección del trofoblasto placentario están implicadas las moléculas de adhesión. Además tras los tratamientos antirretrovirales se observa un incremento de P4, que en concordancia con nuestros datos indican que la P4 inhibe la replicación del VIH, inhibiendo la producción de TNF. El modelo sería P4 inhibe TNF, citocinas tipo Th1 pro-

duciendo un desbalance hacia la producción de citocinas Th2 que estarían relacionadas con la protección frente a la infección por el VIH y éxito de la gestación.

683 16:50 h RESULTADOS PRELIMINARES DEL PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL DE HEMOGLOBINOPATÍAS DE LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

M. del Mar Guerrero Soler, M. Elena Cela de Julian, Elena Dulín, Sonia Villar Castro, Paloma Galarón García, Cristina Beléndez Bieler, M. Ángeles Cantalejo López
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Introducción: El cribado neonatal de hemoglobinopatías forma parte del Programa de Salud Pública de la CAM y fue instaurado en Mayo del 2003 tras los resultados obtenidos en un estudio piloto. El incremento de la inmigración y la prevalencia estimada de hemoglobinopatías justificaba la puesta en marcha de este proyecto.

Objetivos: 1. Identificación de individuos con hemoglobinopatía estructural, sobre todo, drepanocitosis. 2. Ofrecer consejo genético, así como profilaxis y tratamiento precoz para disminuir la morbi-mortalidad de los niños afectados.

Material y métodos: La detección de hemoglobinopatías se lleva a cabo en todos los niños nacidos en la CAM en la 1ª muestra del talón mediante cromatografía líquida de alta resolución. Los casos detectados son citados en la Sección de Oncohematología pediátrica del HG.U Gregorio Marañón donde se extrae una 2ª muestra de confirmación y reciben la primera información. El seguimiento se realiza en el hospital de referencia de cada niño.

Resultados: Durante los seis primeros meses del Programa (Mayo- Octubre 03), se han estudiado un total de 35.846 neonatos, detectándose 202 casos (1/ 177 niños); 9 de ellos formas graves (8 casos de homocigotos SS y 1 caso de heterocigoto compuesto SC) y 193 casos de formas heterocigotas que se distribuyen de la siguiente manera: 137 casos de drepanocitosis, 28 de hemoglobinopatía C, 3 de hemoglobinopatía D, 2 de hemoglobinopatía E y 23 casos de hemoglobinopatías no caracterizadas. Cabe destacar que los padres de las formas graves eran todos inmigrantes (2 procedentes de Suramérica y 16 africanos), mientras que en las formas leves el 8% de los padres eran españoles, el 29% procedentes de Centroamérica y Suramérica, y el 27% africanos.

Conclusiones: 1) Cumplimiento de forma muy satisfactoria de las expectativas de todo programa de cribado neonatal (consejo genético a 202 familias, prevención de complicaciones a 9 niños con formas graves). 2) Llamar la atención sobre la emergencia de las hemoglobinopatías en relación al aumento de población inmigrante. 3) Necesidad de ampliar estudios para caracterizar las hemoglobinopatías no filiadas.